

Aus der Allgemein-Chirurgischen Abteilung der
Städtischen Paracelsusklinik Marl

Direktor: Professor Dr. med. K. Hupe

Postoperative Thrombose - Prophylaxe mit subkutanem Heparin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
FEREYDUN ZAHEDI
aus Ardebil/Iran

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Allgemein-Chirurgischen Abteilung der
Städtischen Paracelsusklinik Marl

Direktor: Professor Dr. med. K. Hupe

Postoperative Thrombose - Prophylaxe mit subkutanem Heparin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

FEREYDUN ZAHEDI

aus Ardebil/Iran

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15.7.1977

gedruckt mit Genehmigung vom Fachbereich

Dekan: Prof. Dr. med. Fr. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. K. Hupe

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Inhalt

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
1. Historischen	2
2. Chemische Struktur des Heparins	2
3. Gewinnung von Heparin	2
4. Wirkungsweise von Heparin	4
5. Abbau bzw. Ausscheidung von Heparin	6
6. Applikationsformen von Heparin	7
6.1. Mehrfache intravenöse Injektion	8
6.2. In Dauertropf als Infusion	8
6.3. Intramuskulär	9
6.4. Subcutan in Form von Calciparin	9
7. Wirkungsweise von Calciparin	10
8. Anwendungsmöglichkeiten von Calciparin	11
9. Fragestellung bei Calciparin-Therapie	12
B. <u>Material / Methodik :</u>	14
1. Material	14
1.1. Die untersuchten Patienten	14
1.2. Untersuchungsang	14
Tabelle I : Zusammenstellung der durchgeführten Eingriffe	17
1.3. Untersuchungsmaterial	18

2. Methodik	18
2.1. Gerinnungsuntersuchungen	18
2.1.1. Bestimmung der Thrombinzeit	18
2.1.2. Thrombelastographie	19
3. Auswertung :	19
3.1. Kontrollgruppe	19
3.2. Gruppe I	19
3.3. Gruppe II	20
C. <u>Ergebnisse :</u>	21
1. Gerinnungsuntersuchungen :	21
1.1. Bei der Gruppe I	21
1.2. Bei der Gruppe II	22
2. Klinische Beobachtungen	24
2.1. An der Einstichstelle	24
2.2. Im Operationsgebiet	25
2.3. Allgemeine Blutungen	26
3. Zusammenstellung der untersuchten Patienten	26
1. Gruppe I : Nr. 1 - 53	27 - 40
2. Gruppe II: Nr. 54 - 100	41 - 52
D. <u>Diskussion :</u>	53
1. Ursache der postoperativen Embolie	53
2. Störungen des Gerinnungssystems bei Bluttransfusionen während großer Operationen	56
3. Weitere thrombosefördernde Faktoren in der postoperativen Phase	56
4. Statistik der postoperativen thrombembolischen Komplikationen	57

4.1. Ohne Antikoagulantien	57
4.2. Unter Cumarin - Therapie	58
4.3. Unter Heparin - Therapie	59
5. Vergleich der Antikoagulantien - Wirkung in postoperativer Phase	61
6. Applikation des Heparins	63
7. Patientenauswahl zur Heparin - Therapie	64
8. Kontraindikationen bei Heparin - Prophylaxe	65
9. Nebenwirkungen einer Heparin - Therapie	66
9.1. Nebenwirkungen allgemeiner Art	67
9.2. Blutungen bei Heparin - Therapie	69
10. Therapie von Blutungskomplikation	73
11. Eigenes Patientengut	73
E. Zusammenfassung	77
F. Literaturübersicht	81

A. Einleitung

Zur Thrombose - Prophylaxe und Therapie thrombembolischer Erkrankungen liegen uns heute aus der Reihe der Antikoagulationen 3 Präparate - Gruppen mit verschiedener Pharmakologischer Herkunft sowie unterschiedlicher Wirksamkeit und klinischer Indikation vor : Die Fibrinolytika , die Vitamin - K - Antagonisten und die Heparine (87) .

Die Fibrinolytika wenden wir bevorzugt an zur konservativen Behandlung einer frischen Thrombose oder Embolie ; Vitamin - K- Antagonisten zur Langzeit - Medikation nach Herzinfarkt oder Lungenembolie mit einem Wirkungseintritt nach 36 - 48 Stunden .

Der Vorteil des Heparins gegenüber diesen beiden Präparatengruppen besteht in der sofortigen Wirkung als direktem Antithrombin und damit verbundenem , breiten , gerinnungshemmenden Effekt .

A. 1. Historisch :

Auf der Suche nach gerinnungsfördernden Substanzen
(42) wurde 1916 zufällig von Mc Lean aus der
Hundeleber eine gerinnungshemmende Substanz gewonnen,
die von Howell nach ihrem Ursprungsort als Heparin
bezeichnet wurde . Das bei der Isolierung von Cephalin
entdeckte Heparin befindet sich ⁱⁿ den basophilen Granula
der Gewebsmastzellen (60) .

2. Chemische Struktur des Heparins :

1935 wurde von Jorpes der chemische Aufbau von Heparin
weitgehend geklärt. Heparin besteht aus D - Glucuronsäure ,
Hexosamin und Esterschwefelsäure , definiert als Mucopoly -
saccharid - Polyschwefelsäureester (45) .

3. Gewinnung von Heparin :

Wenn auch die Konstitution des Heparins bis heute weit -
gehend aufgeklärt wurde , ist es trotzdem noch nicht möglich
Heparin synthetisch herzustellen .

Es wird aus biologischem Ausgangsmaterial gewonnen - üblicher -
weise Rinderlunge , Schweinemukosa , aber auch aus dem Darm
von Rindern und Schafen - und nach einem Extraktionsverfahren
hergestellt , dessen Grundlagen bereits 1933 beschrieben wurden .
Zur Standardisierung dient ein wasserfreies Heparin - Natrium -
salz der Universität Toronto , wobei eine Einheit als 1/130 mg
des Standardheparins 1942 vom National - Institut für Medical
Research in London vorgeschlagen wurde (29) .

Heparin ist heterogen , die Molekulargewichte der verschiedenen
Präparationen liegen zwischen 6 000 - 20 000 . Es ist für die
metachromatische Anfärbung der Mastzellen verantwortlich und
kann von den mastzellenreichen Organen wie Leber und Lunge
extrahiert werden . Obwohl im flüssigen Blut bisher noch kein
Heparin nachgewiesen werden konnte , liegt bei der Verteilung
der Mastzellen entlang der Kapillaren die Vermutung nahe , daß
Heparin einen lokalen Effekt in der Verhütung von Thrombosen
im Kapillargebiet haben kann (42) .

4. Wirkungsweise von Heparin : -----

Die ersten klinischen Versuche einer Thrombose - Prophylaxe gehen auf das Jahr 1937 zurück (42) .

Es bestehen große Differenzen zwischen Heparinen unterschiedlicher Tierarten oder unterschiedlicher Gewebe .

Das aus tierischem Gewebe gewonnene Heparin ist ein Gemisch von Heparinen mit verschiedenen langen Polysacharidketten , wobei sich die Sequenz Glucuronsäure - Glucosamin regelmäßig wiederholt .

Die gerinnungshemmende Wirkung der Heparine nimmt mit wachsender Kettenlänge zu und hängt weiterhin vom Grad der Sulforierung ab. Je mehr Schwefelsäure im Molekül eingebaut ist , desto größer ist der Hemmeffekt auf die Blutgerinnung (43) .

Der Vorteil des Heparins in postoperativer Thrombembolie- Prophylaxe gegenüber den beiden anderen Präparate - Gruppen - Fibrinolytika und Vitamin - K- Antagonisten - , besteht in der sofortigen Wirkung des Heparins in vivo und vitro als

direktem Antithrombin und damit verbundenem breiten gerinnungs-
hemmendem Effekt (43 , 53) .

Heparin hat im Gerinnungssystem verschiedene Angriffspunkte .

Es bildet mit einem Heparin - CO - Faktor I , einem im Plasma
vorhandenen Alpha - 1 - Globulin als Antithrombin III , einen
Komplex mit der Blockade der Thrombin - Aktivität (12 , 43 ,
51 , 53) , wodurch die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin
(Hauptwirkung) verzögert und bei höheren Dosen verhindert
wird (37 , 42 , 99) .

1mg Heparin verhindert die Gerinnung von 100 -125 ml Blut.

Heparin hemmt außerdem die Bildung von Thrombokinasen und
die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (10) . Daneben
senkt es die Blutviskosität , hemmt die Fibrinvernetzung ,
fördert die Lipolyse mit einer Schlüsselfunktion im Trigly-
zerid -Stoffwechsel des Organismus und die Thrombozyten -
aggregation . Heparin greift also in sämtlichen Phasen
der Blutgerinnung hemmend ein (43 , 53 , 100) .

Die Hemmung des aktivierten Faktors X ist besonders für die

Thrombose - Prophylaxe bedeutungsvoll . Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins kann durch seine starke negative Ladung erklärt werden . Es verbindet sich mit elektropositiv geladenen Gerinnungsfaktoren . Salzbildung mit organischen Kationen wie Protamin hebt die Wirkung von Heparin prompt auf (42) .

Im menschlichen Organismus ist Heparin nur parenteral wirksam - intravenös , subcutan oder intramuskulär -- rektale oder orale Zufuhr haben bei den untersuchten Heparinsalzen negative Ergebnisse gebracht (43) .

5. Abbau , bzw. Ausscheidung :

Parenteral verabreichtes Heparin wird zu 25 - 50 % durch die Niere ausgeschieden (61) , diese Ausscheidung ist bei einer Niereninsuffizienz stark vermindert .

Im Urin wird es zum Teil als Uroheparin ausgeschieden und besitzt etwa nur noch ein Drittel seiner ursprünglichen gerinnungsphysiologischen Aktivität (8) , zum Teil in Form einer 2. gerinnungsinaktiven Substanz (4) .

Weitere Anteile werden im retikuloendothelialen System

gespeichert oder an die Erythrozyten adsorbiert (50).

Der Rest wird in der Leber durch Heparinase zerstört

(14) .

Die Stoffwechselkapazität des Organismus für Heparin

ist begrenzt . Es existiert hier eine kritische Nieren -

schwelle . Größere Heparineinzeldosen werden zu einem

hohen Anteil schnell und unverändert ausgeschieden .

Wird die Nierenschwelle überschritten , verläuft der

weitere Abbau durch Ausscheidung der gerinnungs-

physiologisch weniger aktiven Bruchstücke des Moleküls

(29) .

6. Applikationsformen von Heparin:

Bereits frühzeitig nach Beginn der industriellen Her-

stellung gereinigter Präparate lagen Erfahrungsberichte

über verschiedene Versuchsreihen bei postoperativer Thrombose-

Prophylaxe mit Heparin vor . Dabei wurde Heparin als

kontinuierliche Infusion oder in intermittierenden

intravenösen Injektionen verabreicht (15 , 54 , 64 , 102) .

6. 1. Mehrfache intravenöse Injektion :

Da Heparin intravenös injiziert , nach 6 - 8 Stunden abgebaut oder eliminiert wird , muß es bei intravenöser Applikation alle 6 - 8 Stunden verabreicht werden . Diese erforderliche täglich mehrmalige Injektionen sind zwar durchführbar ; nicht aber in der ambulanten Praxis . Ein entscheidender Nachteil dieser Applikationsform ist die zeitweilige völlige Ungerinnbarkeit des Blutes kurz nach der Heparin - Injektion und eine mehr oder weniger normale Blutgerinnung Stunden später , meist kurz vor der folgenden Heparinabgabe .

6. 2. In Dauertropf als Infusion :

Als Ausweg aus dieser " Schaukel - Therapie " zeichnete sich die intravenöse Dauertropf - Infusion an . Diese Applikationsform findet aber keine breite Anwendung wegen der erheblichen Belastung für das Pflegepersonal sowie ~~Belastung~~ der Patienten .

6.3. Intramuskulär :

Die Hoffnung auf intramuskular injizierbaren sog. Depot - Heparinen , konnte sich nicht erfüllen . Hier besteht die Gefahr der Kumulation oder der zeitweiligen Überdosierung (43 , 86) . Die stark unterschiedliche Resorption der verschiedenen Präparate , die teilweise durch die zugesetzten Vasokonstriktoren bedingt ist oder auch durch die unterschiedliche Aufnahme aus dem injizierten Organ- gewebe , erlaubt keine konstant wirksame , steuerbare Medikation von Depot - Heparinen . Außerdem traten hierbei häufig ausgedehnte schmerzhaftes Hämatoeme (43) auf . Die Appli- kationsform ist heute weitgehend verlassen .

6.4. Subcutan in Form von Calciparin :

Das Subcutan injizierbare Calcium - Heparinat " Calciparin " - Hersteller : Choay - Paris , Nattermann -Arzneimittel GmbH 5 Köln 41 - wirkt nach Literaturangaben gleichbleibend . Calciparin ist eine wässrige Lösung mit einem PH - Wert von 6,9 . In 1 ml der Lösung sind 25 000 I.E. Heparin

enthalten , entsprechend 250 mg. bzw. 100 I.E./ mg. Der Calciumgehalt beträgt 12,5 mg. Ca^{++} / ml. Calciparin wird wie die bisher verwendeten klassischen Natrium - heparinate ebenfalls protrahiert aus dem Fettgewebe abgegeben und führt somit zu einer konstanten Herab - setzung der Blutgerinnung .

Die zunächst französischen (11 , 17 , 18 , 68 , 79 , 83) und später die deutschen (25 , 86 , 106) Veröffentlichungen über die Erfahrungen mit dem Präparat " Calciparin " ,meist bei internen Krankheitsbildern , gab uns die Veranlassung eine Studie über Wirksamkeit , Verträglichkeit und evtl. Nebenwirkungen an chirurgischen Patienten in der direkten postoperativen Phase nach verschiedenen operativen Eingriffen durchzuführen .

7. Wirkungsweise von Calciparin :

Infolge des Calcium - Anteiles in Calciparin kommt es nach der Injektion zu keinem Calcium - Entzug aus der Gefäßwand . Der intrazellulären Kittsubstanz wird daher kein Baustein

entzogen . Dadurch ist unter einer solchen Therapie die Gefahr der Hämatombildung weitgehend herabgesetzt. Die sehr stabile Calcium - Heparin - Bindung bedingt außerdem den Depot - Charakter des Calcium - Heparinates , so daß Zusätze von resorptionsverzögernden Substanzen nicht notwendig sind .

Da Calcium - Heparinate wie alle Heparine im sauren Milieu nicht wirksam sind , muß bei Krankheitsbildern , die mit einer Azidose einhergehen , vor dem Einsatz alkalisiert werden . Ascorbinsäure , Antihistaminika , Digitalis, Nikotin , Papaverin , Penicilline und Tetracykline üben einen antagonisierenden Effekt auf die gerinnungshemmende Heparin - Wirkung aus.

Die gleichzeitige Applikation von niedermolekularem Dextran sowie von Vitamin -K- Antagonisten potenzieren den Heparin - Effekt (93) .

8. Anwendungsmöglichkeiten von Calciparin :

Bei vielen Patienten kann von den drei Antikoagientiengruppen

nur Heparin - Therapie angewandt werden , nämlich bei Erbrechen , Stenosen , Ausheberung des Magens , bei alten Patienten über 80 Jahre , Alkoholismus , Leberzirrhose und Leberinsuffizienz , Gallengangfistel , Sepsis , Peritonitis , Lungenemphysem , Nierenversagen , Herzfehler sowie bei erhöhtem Blutdruck mit systolischem Wert über 180 mm Hg (73) .

Das Ziel einer intra - und postoperativen Heparin - Thrombose - Prophylaxe ist nicht die Aufhebung der Blutgerinnung , sondern die Beseitigung der intraoperativ entstandenen Hyperkoagulabilität . Heparin erzielt diesen Effekt durch seine Eigenschaft als Antithromboplastin und Antithrombin sowie durch seine Fähigkeit , die reaktive Fibrinolyse zu unterstützen (73) .

9. Fragestellung bei Calciparin - Therapie :

Die Arbeit mit klinischen Untersuchungen an Patienten der chirurgischen Abteilung in der direkten postoperativen Phase mit dem Heparin - Präparat " Calciparin " in verschiedenen hoher Dosierung sollte folgende Fragen beantworten :

9. 1. Treten thrombembolische Komplikationen bei den mit Calciparin behandelten Patienten in gleicher Häufigkeit auf wie bei unbehandelten Patienten ?
9. 2. Ist die Wirkung von Calciparin auf die Blutgerinnung in der direkten postoperativen Phase ebenso meß- und nachweisbar wie bei nichtoperierten Patienten ?
9. 3. Treten Nachblutungen inner- oder außerhalb des Operationsgebietes auf oder werden vermehrt Wundheilungsstörungen oder andere Komplikationen unter einer Calciparin-Therapie beobachtet ?

B. Material / Methodik :

1. Material :

1. 1. Die untersuchten Patienten

An der Allgemeinchirurgischen Abteilung der Städtischen Paracelsus - Klinik in 437 Marl wurden im Jahr 1971 bei 9 Patienten (Kontrollgruppe) durch eine einmalige subcutane Injektion von 0,05 ml Calciparin = 1250 i.E. Heparin / 10 kg Körpergewicht die Wirksamkeit , Dauer der Wirkung und Abklingquote des Prätarates bestimmt.

Bei insgesamt 100 operierten Patienten - 66 Frauen und 34 Männer im Alter zwischen 22 und 69 Jahren - wurde direkt in der postoperativen Phase Calciparin angewandt.

1. 2. Untersuchungsgang :

Calciparin wird nach Vorschrift des Herstellers mit einer speziellen Einmalspritze in eine mit 2 Fingern der linken Hand abgehobene Falte der seitlichen vorderen Bauchwand zwischen Nabel und Crista iliaca senkrecht

zur Längsachse des Körpers langsam subcutan injiziert .

Bei den unter Gruppe I bezeichneten 53 Patienten wurde 0,05 ml Claciparin = 1250 I.E. Heparin / 10 kg Körpergewicht 3 - mal täglich im Abstand von jeweils 8 Stunden injiziert (Injektionszeiten: 6.00 , 14.00 , 22.00 Uhr).

Bei den weiteren 47 Patienten (Gruppe II) betrug die Dosierung 0,1 ml = 2500 I.E. Heparin / 10 kg. Körpergewicht , die 2 - mal täglich im Abstand von 12 Stunden subcutan verabreicht wurde (Injektionszeiten : 7.00 und 19.00 Uhr) .

Die subcutane Heparinbehandlung begann bei 94

Patienten (52 der Gruppe I , 42 der Gruppe II) am

3. oder 4. postoperativen Tag , bei 6 Patienten am

6. , bzw. 7. Tag nach dem Eingriff . Bei den letzten

6 Fällen handelte es sich um 3 Patienten mit Zustand

nach Ablatio mammae (Patient ^{Nr.} 36 , 80 , 91) , einmal

um Zustand nach Fasziektomie (Patient Nr. 55) und

zweimal um Patienten nach Oberschenkelamputation

(Patient Nr. 70 und 73) .

Die bei diesen Patienten ausgeführten Operationen

sind in der Tabelle I zusammengestellt .

<u>Durchgeführter Eingriff</u>	<u>Gruppe I</u>	<u>Gruppe II</u>	<u>Gesamtzahl</u>
Strumaresektion	2	12	14
Ablatio mammae	1	2	3
Magenresektion	10	2	12
Gallenblasenoperation	-	14	14
Appendektomie	9	1	10
Hämorrhoidektomie	3	5	8
Herniotomie	14	1	15
Hydrozelenabtragung	2	-	2
Pyelolithotomie	1	-	1
Varizenoperation nach Babcock	10	6	16
Oberschenkelamputation	-	2	2
Fasziektomie bei Dupuytren'scher Kontrak- tur	1	2	3
	53	47	100

Tabelle I. Operative Eingriffe bei 100 Patienten vor
Calciparin-Therapie.

1. 3. Untersuchungsmaterial :

5,0 ml Citrat - Blut zur Gerinnungsanalyse

(im Verhältnis 1:10 3,8 % iges Natriumcitrat: Blut)

2. Methodik :

2. 1. Gerinnungsuntersuchungen :

2. 1. 1. Bestimmung der Thrombinzeit :

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte durch
Koagulometer mit 0,2 ml Citratplasma und 0,2ml
Thrombinlösung (Behringwerke AG Marburg / Lahn) .

Heparin ist eine Antithrombin und schon deshalb

ist die Thrombinzeitbestimmung die Methode der

Wahl zur Überwachung der Heparin - Therapie

(49) .

Als Normalwert für unser Labor und diese Untersuchungsreihe wurde bestimmt :

17 - 24 Sekunden .

2. 1. 2. Thrombelastographie :

Diese Untersuchung wurde nach der Methode von
Hartert durchgeführt.

Als Normalwerte wurden ermittelt :

r = Reaktionszeit = 4 ' .44'' $\pm$ 14 '' und

k = Gerinnselbildungszeit = 4' . 15'' $\pm$ 13'' .

Diese Untersuchungen wurden mit frisch ent-
nommenem Citrat - Blut im Verhältnis 1:10
innerhalb von 30 Minuten ausgeführt .

3. Auswertung :

3. 1. Bei der Kontrollgruppe wurde nach einmaliger
subcutaner Injektion von 0,05 ml = 1250 I.E.
Calciparin / 10 kg Körpergewicht die Überwachung
der Gesamtgerinnung durch 2 - malige Bestimmung
mit dem Thrombelastogramm durchgeführt :
Leerwert und 4 Stunden nach Injektion .

3. 2. In der Gruppe I bei einer Dosierung von 3 - mal
0,05 ml gleich 1250 I.E. Calciparin / 10 kg Körper-

gewicht wurde 3 - mal täglich die Thrombinzeit bestimmt (Blutentnahme : 11.00, 14.00 ,19.00 Uhr) und 1 - mal täglich die Gesamtgerinnung mit dem Thrombelastogramm überwacht (Blutentnahme : 11.00 Uhr) .

3.3. In der Gruppe II bei einer Dosierung von 2 - mal
0,1 ml = 2500 I.E. Calciparin / 10 kg Körpergewicht
2 - mal tägliche Bestimmung der Thrombinzeit (Blut -
entnahme : 13.00 und 19.00 Uhr) und 1 - mal tägliche
Überwachung der Gesamtgerinnung mit dem Thrombelastogramm (Blutentnahme : 13.00 Uhr) .

C. Ergebnisse:

1. Gerinnungsuntersuchungen:

1. 1. Bei der Gruppe I (Dosierung $3 \times 0,05 \text{ ml} = 1250$

i.E. Heparin/10 kg Körpergewicht) fanden wir eine deutlich meßbare, aber nicht stark ausgeprägte Verlängerung der Thrombinzeit und der r- und k-Zeit im Thrombelastogramm. Dieses Kollektiv zeigt im statistischen Mittelwert der Thrombinzeit, wie in Abbildung 1 wiedergegeben, eine in Untersuchungstagen ansteigende Verlängerung der Thrombinzeit bis auf etwa das Doppelte bis knapp Dreifache der Normalwerte.

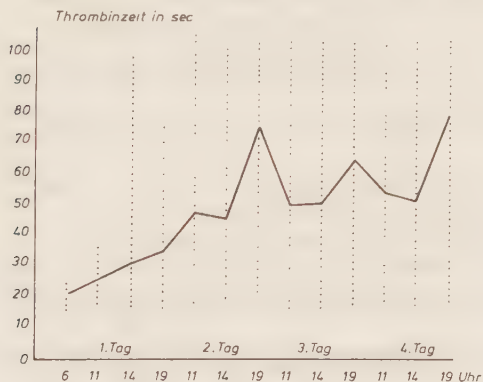


Abbildung 1 Errechneter Mittelwert der Thrombinzeit bei 53 Patienten unter einer Calciparintherapie mit $3 \times 0,05 \text{ ml} = 1250 \text{ i.E. Heparin/} \frac{10 \text{ kg}}{\text{Körpergewicht}}/\text{Tag}$.

Ebenso wiesen die Bestimmung von r und k im Thrombelastogramm (Abbildung 2) eine meßbare Verlängerung auf, ohne daß stark pathologische Werte erkennbar werden.

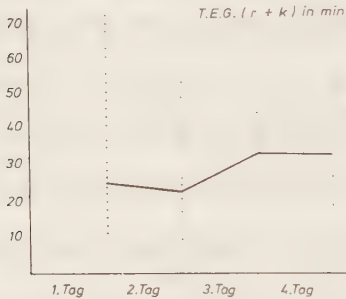


Abbildung 2 Errechneter Mittelwert des TEG ($r+k$) bei 53 Patienten unter einer Calciparintherapie mit $3 \times 0,05 \text{ ml} = 1250 \text{ i.E. Heparin/10 kg Körpergewicht/Tag}$.

1. 2. Bei der Gruppe II (Dosierung $2 \times 0,1 \text{ ml} = 2500 \text{ i.E. Heparin/10 kg Körpergewicht}$) zeigte sich eine deutlich stärkere Schwankung der gemessenen Thrombinzeiten abhängig von der Zeispanne nach der subcutanen Injektion. Hierbei wurden, wie es auch in der graphischen Darstellung der statistischen Mittelwerte der Gruppe II (Abbildung 3) zum Ausdruck kommt, Thrombinzeitwerte bis zum 3-4-fachen des

Normbereiches um 13.00 Uhr gemessen, 6 Stunden später, also 12 Stunden nach Injektion, wurden Normalwerte nachgewiesen.

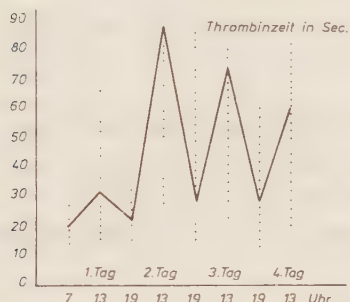


Abbildung 3 Errechneter Mittelwert der Thrombinzeit bei 47 Patienten unter einer Calciparintherapie mit 2 x 0,1 ml = 2500 i.E. Heparin/10 kg Körpergewicht/Tag.

Bei diesem Kollektiv kamen im Thrombelastogramm, mit dem 1 x am Tag die Gesamtgerinnung überprüft wurde, entsprechende parallele Veränderungen nicht zur Darstellung. Die Blutentnahme zu diesem Zweck erfolgte um 13.00 Uhr - in der Mitte zwischen den beiden Injektionen - . Zu diesem Zeitpunkt war eine deutliche r- und k-Verlängerung nachweisbar, die an allen 4 Untersuchungstagen in etwa gleich ausgeprägt, bestimmt wurden (Abbildung 4).

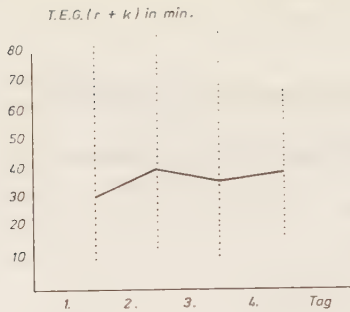


Abbildung 4 Errechneter Mittelwert des TEG (r+k) bei 47 Patienten unter einer Calciparin-Therapie mit 2-mal 0,1 ml = 2500 I.E. Heparin/10 kg Körpergewicht/Tag.

2. Klinische Beobachtungen:

Die mehrfach täglich durchgeführten Untersuchungen der Patienten beider Untersuchungsgruppen zeigten folgende, durch die Calciparin-Thrombose-Prophylaxe verursachten Nebenwirkungen:

2. 1. An der Einstichstelle:

6-mal Ausbildung eines erbsgroßen Hämatoms an der Einstichstelle um den Nabel (Gruppe I mit geringer Dosierung). 2-mal Ausbildung eines walnußgroßen Hämatoms um die Einstichstelle (Gruppe II: Patient Nr. 77 und 82) und 1-mal Entstehung eines handflächengroßen diffusen Hämatoms um den Nabel herum (Gruppe II: Patient Nr. 89).

Diese Hämatome verursachen dem Patienten keine Schmerzen .

2.2. Im Operationsgebiet:

2 - mal Entwicklung eines Hämatoms nach Varizen-
Operation nach Babcock in der Leistenregion an der
Absetzungsstelle der Vena saphena magna am 2. , bzw.
3. Tag der Calciparin - Applikation (Gruppe I :
Patient Nr. 5 und 13) und 1 - mal geringe Nachblutung
in den Magenstumpf nach Magenresektion (4. Tag der
Calciparin - Therapie , 7. Postoperativer Tag nach
Billroth I ; Gruppe I : Patient Nr. 27). 2 - mal
Wundhämatom nach Cholezystektomie , bzw. Strumaresektion
(Gruppe II : Patient Nr. 54 , bzw. 97) und 2 - mal
stärkere Nachblutung aus der Operationswunde , 1 - mal
6 Tage nach Hämorrhoidektomie und 1 - mal 3 Tage nach
einer Cholezystektomie (Gruppe II : Patient Nr. 82
und 95) .

2. 3. Allgemeine Blutungen :

4 - mal lokale Blutungen oder Hämatombildungen nach Venenpunktion zur Blutentnahme (jeweils 2 Patienten der Gruppe I und II) . 2 - mal kam es zu einer gynäkologischen Zwischenblutung am 9., bzw. 10. Zyklustag . (2. Behandlungstag mit Calciparin , am 5., bzw. 6. Tag nach Varizen - Operation bei Patient Nr. 64 und 85) .

In beiden Fällen konnte bei späterer gynäkologischer Untersuchung kein pathologischer Befund erhoben werden .

Spontane Blutstillung erfolgte bei allen aufgetretenen Blutungen nach Absetzen der Calciparin - Therapie . Die Gabe einer Heparin - Antidos war in keinem Fall erforderlich .

3. Zusammenstellung aller untersuchten Fälle mit postoperativer subcutaner Heparin - Therapie " Calciparin " zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen :

Gruppe I : 53 Patienten unter Calciparin-Therapie von täglich 3-mal
0,05 ml = 1250 I.E. Heparin/10 kg Körpergewicht

Pat.-Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	..00			
1	26m.	74	3.	1.	17,2	19,00	19,00	Leistenhernie erbsgroßes Hämatom an der Injektionsstel- um den Nabel
				2.	20,2	19,8	21,8	
				3.	21,8	18,9	25,0	
				4.	21,0	19,5	24,0	
2	42m.	73	3.	1.	19,8	25,7	36,6	Hämorrhoiden -
				2.	35,5	39,3	58,5	
				3.	55,0	28,0	47,0	
				4.	49,1	44,9	45,0	
3	23m.	89	3.	1.	19,8	18,5	25,7	Appendizitis erbsgroßes Hämatom an der Einstichstelle
				2.	31,0	24,7	30,6	
				3.	37,5	28,0	29,5	
				4.	38,4	28,5	30,0	
4	42m.	77	3.	1.	29,4	23,7	39,8	Leistenhernie -
				2.	34,2	26,9	52,7	
				3.	122,8	61,6	68,2	
				4.	99,2	39,8	66,1	

Pat.-Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec				r-k in min	TEG	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00	Tag	min		
5	46 m.	82	3.	1.	28,6	23,7	43,4	1.	12	Varicosis cruris Hämatom in der Leistenregion	
				2.	31,5	28,2	40,4	2.	24		
				3.	33,0	32,7	50,6	3.	20,5		
				4.	32,5	22,0	31,2	4.	17,5		
6	43 m.	75	4.	1.	30,6	60,9	43,1	1.	12	Leistenhernie -	
				2.	43,0	28,0	43,7	2.	21,5		
				3.	40,9	32,6	34,9	3.	32,0		
				4.	49,0	28,0	47,9	4.	30		
7	53 m.	87	4.	1.	23,8	22,7	36,7	1.	15,5	Hämorrhoiden -	
				2.	43,0	26,5	39,9	2.	38		
				3.	28,0	21,3	42,0	3.	26		
				4.	47,2	31,8	36,1	4.	32		
8	52 m.	53	3.	1.	22,7	22,8	34,8	1.	17,5	Leistenhernie -	
				2.	28,2	21,0	41,1	2.	20		
				3.	23,0	19,7	43,0	3.	24		
				4.	57,4	31,4	54,3	4.	26		

Pat.-Nr	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec			TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00	Tag	min
9	57 m.	70	3.	1.	22,5	23,7	27,0	1.	19,5
				2.	28,5	38,8	42,1	2.	10
				3.	28,6	26,3	29,8	3.	22,5
				4.	62,3	38,9	53,0	4.	22,5
10	47 m.	83	3.	1.	23,3	27,5	50,1	1.	-
				2.	50,8	41,2	- n.	2.	44
				3.	38,9	40,5	60,2	3.	31,5
				4.	56,9	30,4	51,5	4.	55,5
11	36 m.	82	3.	1.	23,7	22,0	37,4	1.	-
				2.	47,4	37,8	60,5	2.	28,5
				3.	38,9	26,2	39,4	3.	25
				4.	47,4	27,7	47,1	4.	- n.
12	36 m.	79	3.	1.	26,0	21,0	33,7	1.	18,5
				2.	110,0	52,6	100,8	2.	28,5
				3.	51,2	36,2	70,1	3.	40,5
				4.	60,0	40,0	72,2	4.	50,5

Leistenhernie -

Appendizitis -

Appendizitis -

Varicosis -

Pat.-Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag 11.00	14.00	19.00		
13	57 m.	97	4.	1.	25,6	29,1	71,0	Hämatom an der Leistenregion
				2.	-n.	-n.	-	
				3.	67,5	70,2	124,3	
				4.	-n.	-n.	-	
14	40 w.	70	3.	1.	24,4	21,8	29,2	Varicosis
				2.	43,5	36,2	53,3	
				3.	33,3	31,3	53,3	
				4.	62,5	40,0	152,2	
15	21 m.	66	3.	1.	25,0	23,1	31,7	Magenresektion
				2.	39,9	32,1	37,2	
				3.	20,7	19,8	22,3	
				4.	22,6	17,1	20,8	
16	42 m.	75	3.	1.	26,8	23,1	46,3	Hydrocele
				2.	57,7	43,0	46,3	
				3.	28,9	26,0	47,8	
				4.	28,6	20,6	45,6	

Pat.-Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec	TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
17	37 m.	68,5	3.	Tag 11.00 14.00 19.00	Tag min	Varicosis	-
				1. 28,3 25,3 48,0	1. 23,5		
				2. 63,5 44,0 75,3	2. -		
				3. 43,4 30,0 46,6	3. 26,5		
				4. 28,7 20,6 38,2	4. 31,5		
18	25 m.	56	3.	1. 17,8 20,3 22,3	1. 27	Hydrocoel	-
				2. 29,6 23,0 49,8	2. 23,5		
				3. 21,0 18,1 29,2	3. 30,5		
				4. 34,7 28,3 30,5	4. -		
19	30 m.	60	3.	1. 17,6 95,3 22,7	1. 14,5	Magenresektion -	
				2. 23,1 30,2 23,6	2. 22,5		
				3. 16,2 16,2 17,3	3. 16		
				4. 18,9 20,1 22,0	4. 16		
20	38 m.	80	4.	1. 19,2 27,5 24,0	1. 23	Magenresektion -	
				2. 24,6 26,6 34,5	2. 19,5		
				3. 22,8 20,4 31,2	3. 27,5		
				4. 32,4 24,9 34,1	4. 24		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec			TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00		
21	48 m.	80	4.		1.	29,0	26,0	27,0	Leistenhernie -
					2.	26,5	31,3	56,0	
					3.	104,2	58,5	95,0	
					4.	26,6	55,0	81,9	
22	39 m.	90	3.		1.	24,6	26,2	29,0	Appendizitis -
					2.	39,5	37,2	43,8	
					3.	58,2	38,0	59,6	
					4.	32,0	42,1	77,7	
23	22 m.	86	3.		1.	35,0	29,8	41,3	Varicosis cruris Hämatom an der Venenpunktions- stelle am Arm
					2.	66,5	50,9	-	
					3.	76,0	53,2	-	
					4.	75,2	89,5	-	
24	22 w.	60	3.		1.	26,2	26,2	47,9	Nabelhernie kleines Wund- Hämatom am Nabel
					2.	114,1	141,7	-	
					3.	-	120,9	-	
					4.	120,3	145,0	-	

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec				r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00			
25	65 m.	92	4.	1.	26,2	25,9	46,9	1.	Nierenbecken- stein	-
				2.	39,7	44,6	56,3	2.		
				3.	53,6	41,8	82,8	3.		
				4.	43,3	57,8	-	4.		
26	22 m.	66	3.	1.	26,1	26,1	45,9	1.	Varicosis	Hämatom an der Venenpunktions- stelle am Arm
				2.	57,3	32,8	55,2	2.		
				3.	45,0	39,5	45,0	3.		
				4.	39,2	36,9	59,7	4.		
27	65 m.	84	3.	1.	27,2	27,2	31,2	1.	Zustand nach Magenresektion	Nachblutung von Magenstumpf
				2.	31,5	33,1	39,3	2.		
				3.	40,5	48,3	59,6	3.		
				4.	-	69,5	-	4.		
28	61 m.	63	3.	1.	23,4	25,3	25,4	1.	Appendizitis	-
				2.	22,9	25,5	42,9	2.		
				3.	36,5	28,4	37,4	3.		
				4.	40,0	24,3	23,1	4.		

Seite

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in min				TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00			
29	50	55	4.	1.	18,7	17,2	16,2	1.	12,5	Magenresektion -
				2.	17,5	18,8	22,5	2.	12,5	
				3.	17,5	17,2	21,4	3.	18,0	
				4.	21,9	16,8	18,8	4.	13,0	
30	31	82	3.	1.	21,4	20,2	20,6	1.	31,0	Leistenhernie -
				2.	21,3	22,0	36,0	2.	16,0	
				3.	22,5	25,6	43,0	3.	47,0	
				4.	39,7	25,3	37,6	4.	41,0	
31	41	74	3.	1.	27,9	28,3	72,8	1.	32,5	Leistenhernie -
				2.	64,0	47,0	152,9	2.	51,5	
				3.	66,9	47,1	129,4	3.	63,0	
				4.	81,7	35,5	119,1	4.	-	
32	35	58	4.	1.	18,5	20,5	25,0	1.	19,5	Magenresektion -
				2.	23,4	20,0	25,1	2.	17,0	
				3.	22,5	18,8	18,1	3.	25,5	
				4.	24,3	19,8	21,7	4.	-	

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec				TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag 11.00	14.00	19.00		Tag min		
33	23	75	3.	1. 24,8	21,7	20,6		1. 21,5	Appendizitis	-
				2. 29,0	28,3	42,9		2. 22,5		
				3.				3. 37,0		
				4. 26,0	24,3	39,6		4. 30,0		
34	22	65	3.	1. 20,0	17,6	18,0		1. 15,5	Struma	-
				2. 20,5	19,8	27,0		2. 19,5		
				3. 21,8	21,6	28,7		3. 22,5		
				4. 21,3	g	21,5		4. 21,0		
35	50	78	3.	1. 25,0	21,7	35,2		1. -	Appendizitis	-
				2. 29,0	28,5	45,0		2. -		
				3. 55,3	36,6	53,2		3. -		
				4. 35,2	45,7	70,2		4. -	(nicht meßbar)	
36	47	98	7.	1. 20,5	g	29,5		1. 38,5	Mammatumor	-
				2. 25,3	26,7	35,0		2. -		
				3. 30,0	27,8	35,4		3. 50,0		
				4. 30,2	31,6	40,2		4. 73,0		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec			TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00		
37	68	81	4.	1.	22,8	21,7	29,5	1.	38,5
				2.	25,2	27,3	31,0	2.	29,5
				3.	32,5	33,6	46,3	3.	35,5
				4.	29,5	28,3	33,6	4.	35,5
38	36	67	3.	1.	21,7	20,5	24,6	1.	17,5
				2.	21,0	22,1	28,2	2.	19,0
				3.	32,3	8	50,4	3.	41,5
				4.	35,7	34,3	38,1	4.	34,0
39	28	65	4.	1.	22,5	28,7	58,7	1.	29,5
				2.	27,6	25,8	120,0	2.	31,5
				3.	32,5	31,6	43,5	3.	38,5
				4.	32,5	31,7	0	4.	29,0
40	32	66	4.	1.	34,3	30,6	39,5	1.	16,0
				2.	30,7	32,8	49,4	2.	24,5
				3.	30,8	32,5	42,2	3.	27,5
				4.	38,5	36,3	27,3	4.	25,5

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec				TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung	
				Tag	11.00	14.00	19.00				
41	33	71	3.	1.	22,4	24,4	37,5	1.	27,5	Appendix	-
				2.	30,6	31,7	61,8	2.	28,5		
				3.	26,5	26,7	28,4	3.	19,5		
				4.	28,4	28,3	27,6	4.	29,5		
42	45	58	3.	1.	21,8	22,5	27,0	1.	12,0	Appendizitis kleines Hämatom um den Nabel	
				2.	23,5	25,6	27,2	2.	27,5		
				3.	20,0	21,6	22,6	3.	32,5		
				4.	25,0	25,2	-	4.	23,5		
43	47	67	3.	1.	17,5	22,6	31,6	1.	41,5	Leistenhernie	-
				2.	26,3	27,8	45,6	2.	28,0		
				3.	38,0	39,0	47,0	3.	33,5		
				4.	23,7	-	-	4.	-		
44	40	92,5	3.	1.	20,1	19,5	25,9	1.	13,0	Varicosis cruris	-
				2.	21,7	22,6	30,0	2.	21,5		
				3.	35,0	32,7	41,0	3.	23,5		
				4.	-	-	-	4.	-		

Seite :

Pat.Nr. ...	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec				TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00	Tag min		
45	22	67	3.	1.	16,7	22,0	24,3	1.	24,0	-
				2.	37,8	33,4	52,8	2.	43,5	
				3.	33,0	34,7	40,0	3.	35,0	
				4.	-	-	-	4.	-	
46	59	77	3.	1.	18,9	34,5	56,7	1.	37,0	-
				2.	42,7	41,3	57,0	2.	26,0	
				3.	57,2	48,6	61,0	3.	35,0	
				4.	-	-	-	4.	-	
47	60	79	3.	1.	16,7	21,1	36,0	1.	36,0	-
				2.	38,5	38,1	47,0	2.	36,0	
				3.	42,5	43,5	48,5	3.	50,0	
				4.	-	-	-	4.	-	
48	49	65	3.	1.	17,1	18,7	18,6	1.	23,0	-
				2.	30,2	22,7	22,5	2.	15,0	
				3.	19,8	27,6	21,0	3.	13,0	
				4.	18,1	22,7	-	4.	15,5	

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec			TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	11.00	14.00	19.00		
49	39	64	4.		1.	17,0	19,4	36,2	Leistenhernie kleines Hämatom um den Nabel
					2.	22,5	25,1	28,0	
					3.	20,6	32,8	28,0	
					4.	21,3	23,7	24,8	
50	60	58	3.		1.	21,7	28,0	28,5	Magenresektion -
					2.	23,6	23,7	28,5	
					3.	23,7	25,7	24,2	
					4.	-	-	-	
51	48	105	4.		1.	21,5	24,5	38,4	Nabelhernie -
					2.	33,2	35,3	37,5	
					3.	35,8	35,2	35,2	
					4.	33,5	27,6	-	
52	32	80	3.		1.	16,0	18,0	23,1	Hämorrhoiden erbsgroßes Hämatom um den Nabel
					2.	30,5	20,5	26,0	
					3.	25,5	20,9	28,4	
					4.	20,6	21,3	23,7	

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min		Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	min	Tag	min		
53	40	70	3.	1. 20,9	36,0	1.	27,5	Leistenhernie	
				2. 25,7	36,5	2.	26,5		
				3. 53,9	8	3.	36,0		
				4. -	-	4.	-		

Zusammenstellung der Patienten der 2. Gruppe bei Dosierung von
2-mal 0,1 ml = 2500 I.E. Calciparin/10 kg Körpergewicht/DIE.

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec			TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00			
54	62	70	4.	1.	24,8	19,5	1.	Cholelithiasis	Hämatom im Bereich der Operationswunde
				2.	30,6	42,8	2.		
				3.	35,5	27,0	3.		
				4.	42,5	-	4.		
55	62	75	6.	1.	40,7	29,4	1.	Dupuytren'sche Kontraktur	-
				2.	118,0	22,9	2.		
				3.	21,9	20,4	3.		
				4.	65,5	-	4.		
56	55	82	3.	1.	28,5	21,2	1.	Dupuytren'sche Kontraktur	-
				2.	37,6	25,5	2.		
				3.	31,2	25,0	3.		
				4.	33,6	-	4.		
57	58	60	4.	1.	32,5	25,6	1.	Cholelithiasis	-
				2.	60,0	37,0	2.		
				3.	33,5	25,2	3.		
				4.	64,3	-	4.		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00		
58	65	83	3.	1.	24,0	21,5	Nabelhernie	-
				2.	57,5	26,7		
				3.	32,0	27,0		
				4.	39,0	-		
59	68	60	3.	1.	39,3	23,9	Struma	-
				2.	142,0	38,5		
				3.	242,0	42,5		
				4.	51,9	-		
60	57	75	3.	1.	30,5	22,3	Struma	-
				2.	47,5	30,2		
				3.	44,0	33,8		
				4.	85,2	-		
61	44	72	3.	1.	65,4	23,5	Varicosis cruris	-
				2.	92,6	37,4		
				3.	131,5	41,0		
				4.	133,4	-		
				1.		79,0		
				2.		65,5		
				3.		44,0		
				4.		24,0		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00	Tag	
62	65	57	4.	1.	61,6	25,9	1.	Magenresektion -
				2.	95,5	39,5	2.	
				3.	84,0	36,2	3.	
				4.	101,5	-	4.	
63	68	50,5	3.	1.	37,7	19,7	1.	Struma -
				2.	50,5	24,9	2.	
				3.	61,2	27,0	3.	
				4.	86,7	-	4.	
64	36	63	3.	1.	29,1	18,7	1.	Varicosis cruris nicht meßbar Gynäkologische Zwischenblutung am 6. postop. Tag und Zyklostag
				2.	198,2	24,0	2.	
				3.	94,4	35,6	3.	
				4.	125,9	-	4.	
65	37	65	3.	1.	34,3	19,0	1.	Appendizitis -
				2.	52,0	29,0	2.	
				3.	93,6	20,6	3.	
				4.	38,3	-	4.	

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec			TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00			
66	38	57	4.	1.	24,8	20,0	1.	Varicosis cruris	-
				2.	37,0	23,3	2.		
				3.	54,9	16,8	3.		
				4.	32,5	-	4.		
67	43	63	4.	1.	18,6	17,3	1.	Struma	-
				2.	27,5	28,5	2.		
				3.	27,5	15,5	3.		
				4.	29,0	-	4.		
68	41	66	3.	1.	36,1	22,8	1.	Hämorrhoiden	-
				2.	90,0	51,0	2.		
				3.	40,5	17,8	3.		
				4.	67,5	-	4.		
69	36	70	3.	1.	16,4	17,4	1.	Struma	-
				2.	27,2	22,5	2.		
				3.	31,2	15,1	3.		
				4.	43,3	-	4.		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	Tag			
70	69	50	6.	1.	13,00	19,7	Oberschenkel- amputation	-
				2.	21,1	19,7		
				3.	27,0	24,5		
				4.	33,7	16,4		
71	52	70	4.	1.	43,5	-	Struma	-
				2.	20,5	16,7		
				3.	44,0	20,5		
				4.	36,7	18,8		
72	60	54	3.	1.	33,0	-	Magenresektion	-
				2.	37,0	21,3		
				3.	51,5	29,5		
				4.	110,7	34,7		
73	69	65	7.	1.	63,0	-	Oberschenkel- amputation	-
				2.	25,4	20,5		
				3.	39,7	25,6		
				4.	46,7	27,5		
				1.	44,0	-		
				2.	25,5	25,5		
				3.	32,0	32,0		
				4.	19,0	17,5		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00		
74	41	70	4.	1.	15,8	-	Cholelithiasis	-
				2.	29,8	25,0		
				3.	34,6	20,3		
				4.	35,5	-		
75	36	62	3.	1.	15,5	16,8	Cholelithiasis	-
				2.	30,5	27,8		
				3.	67,8	24,5		
				4.	31,5	-		
76	22	83	4.	1.	20,8	15,9	Cholelithiasis	-
				2.	31,0	24,0		
				3.	69,5	18,7		
				4.	32,0	-		
77	30	84	3.	1.	20,0	16,3	Struma	walnußgroßes Hämatom und die Einstichstelle
				2.	21,9	13,4		
				3.	23,0	19,3		
				4.	22,5	-		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00		
78	42	75	3.	1.	27,5	23,0	Hämorrhoiden	-
				2.	109,3	26,4		
				3.	52,0	13,4		
				4.	59,8	-		
79	46	80	3.	1.	42,5	24,6	Struma	-
				2.	keine G.	36,7		
				3.	49,0	27,5		
				4.	71,0	-		
80	68	73	6.	1.	27,5	23,1	Mammakarzinom	-
				2.	78,1	24,6		
				3.	46,7	30,7		
				4.	36,1	-		
81	27	62	4.	1.	23,7	19,4	Struma	-
				2.	37,1	21,9		
				3.	35,8	25,3		
				4.	40,2	-		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00		
82	40	77	3.	1.	45,0	26,5	Hämorrhoiden	walnußgroßes Hämatom um die Einstichstelle u. Hämatom im Bereich der Operationswunde
				2.	keineG.	50,1		
				3.	46,0	28,3		
				4.	68,3	-		
83	52	59	4.	1.	19,7	20,0	Cholelithiasis	-
				2.	29,6	24,1		
				3.	27,7	21,6		
				4.	20,3	-		
84	59	83	4.	1.	22,9	22,5	Varicosis cruris	-
				2.	27,5	25,2		
				3.	32,8	24,0		
				4.	29,7	-		
85	54	80	4.	1.	21,1	24,4	Varicosis cruris	gynäkologische Zwischenblutung am 6. postop. Tag, bzw. am 10. Zyklostag.
				2.	35,5	28,2		
				3.	46,5	26,8		
				4.	23,2	-		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00		
86	42	74	3.	1.	19,0	22,3	Cholelithiasis	-
				2.	33,0	24,7		
				3.	56,0	24,1		
				4.	38,4	-		
87	27	64	3.	1.	37,0	19,3	Varicosis cruris Hämatom an der Venepunktions- stelle am Arm	
				2.	30,1	23,6		
				3.	44,5	20,7		
				4.	43,2	-		
88	26	51	3.	1.	21,6	20,0	Zustand nach Cholezystektomie	-
				2.	23,0	19,9		
				3.	34,2	27,3		
				4.	54,2	-		
89	59	66,5	3.	1.	26,8	26,8	Hämorrhoiden handflächengroßes diffuses Hämatom um den Nabel	
				2.	207,0	81,0		
				3.	99,6	60,1		
				4.	164,6	-		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	Tag			
90	43	62	3.	13.00	19.00	1.	Cholelithiasis	-
				21,5	18,6	1.		
				36,0	28,2	2.		
				59,8	26,7	3.		
91	55	68	6.	57,5	-	4.	Ablatio mammae	Hämaton an der Venepunktions- stelle am Arm
				25,1	23,1	1.		
				55,4	24,2	2.		
				40,7	24,3	3.		
92	49	68	3.	54,3	-	4.	Struma	-
				26,2	22,1	1.		
				44,1	19,4	2.		
				29,7	20,7	3.		
93	57	66	3.	43,2	-	4.	Cholelithiasis	-
				25,8	20,3	1.		
				61,0	22,0	2.		
				33,8	23,1	3.		
				56,5	-	4.		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec		TEG r+k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag	13.00	19.00		
94	55	75	3.	1.	30,5	23,4	Struma	Hämatom im Bereich der Operations- wunde
				2.	42,1	23,5		
				3.	43,6	25,7		
				4.	44,4	-		
95	28	68	3.	1.	27,4	28,0	Cholelithiasis	-
				2.	40,4	24,9		
				3.	94,9	36,4		
				4.	58,6	-		
96	22	65	3.	1.	41,0	28,9	Cholelithiasis	-
				2.	keineG.	38,9		
				3.	86,7	63,5		
				4.	164,0	-		
97	32	53,5	3.	1.	31,7	21,8	Struma	-
				2.	36,8	18,7		
				3.	37,9	21,7		
				4.	-	-		

Pat.Nr.	Alter	Gewicht kg	postop. Tag	Thrombinzeit in sec	TEG r+ k in min	Diagnose	Nebenwirkung
				Tag 13,00 19,00	Tag		
98	60	78	3.	1. 31,7 26,8	1. 19,5	Cholelithiasis	-
				2. 103,9 25,2	2. 26,0		
				3. keine G. 44,2	3. 31,5		
				4. 47,7 -	4. 27,0		
99	32	66	4.	1. 53,9 30,0	1. 38,5	Cholelithiasis	-
				2. keine G. 33,3	2. 52,0		
				3. keine G. 53,5	3. 10,0		
				4. 71,7 -	4. 44,0		
100	43	75	3.	1. 34,8 27,4	1. 18,5	Hämorrhoiden	-
				2. keine G. 41,7	2. 52,5		
				3. 42,7 48,4	3. 44,0		
				4. 101,6 -	4. 57,0		

Abkürzungen: 1. Thrombinzeit: keine G. bei Werten über 300 Sekunden
2. Bei Thrombelastogramm: - bzw. n.m.= nicht meßbar: k 20 wird nicht erreicht

D. Diskussion :

Die postoperative Anweendung von Antikoagulantien soll die Frequenz thrombembolischer Komplikationen - insbesondere die der tödlichen Lungenembolie - wirksam senken (43) ohne die postoperative Blutungsbereitschaft der Patienten so stark zu erhöhen , daß die Gefahr einer Nachblutung besteht .

1. Ursache der postoperativen Embolie :

Nach zur Zeit übereinstimmenden Auffassung entstehen die Mehrzahl der als Emboliequelle anzuschuldigenden tiefen Beinvenenthrombosen intraoperativ oder zumindest unmittelbar postoperativ (27 , 40 , 41) .

Die thrombembolischen Erkrankungen sind bei Patienten mit chronischen Stoffwechselstörungen wie bei Leberzirrhose , Karzinomatose , Niereninsuffizienz und bei Patienten mit generalisierten Durchblutungsstörungen bzw. mit Varizen sowie bei Kranken mit längerer Bettruhe besonders ausgeprägt. Jeder operativer Eingriff an einem solchen Patienten wird die schon vorhandene Störung des Gerinnungsgleichge-

wichtiges nur noch mehr verstärken (21 , 74) .

- 1.1. Die intraoperativ entstandene Stagnation des Blutes in Peripherie und parenchymatösen Organen , die Hypoxie , eine Azidose unterschiedlichen Ausmaßes und die durch Einschwemmung von Gewebsthromboplastin bedingte Hyperkoagulabilität (74,104) sind als eine Kettenreaktion aufzufassen , die zu Mikrocirkulationsstörungen führt . Die Folge sind dann intravasale Mikro - und Makrothromben , die wieder zu embolischen Schüben und über den kompensatorischen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren in eine hämorrhagische Diathese überleiten (22 , 59, 71) .
- 1.2. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Venen der unteren Extremitäten ist schon am 2. postoperativen Tag auf etwa 10 % des präoperativen Wertes vermindert (28) . Diese Verminderung hält während der gesamten Zeit der Immobilisierung des Patienten an . Ähnliche Ergebnisse wurden auf Grund mehrerer rheologischer Untersuchungen veröffentlicht (20 , 85 , 95) .

Klinisch wurde eine eindeutige Erhöhung der Thrombosefrequenz allein bei verlängerter Bettruhe festgestellt (89) .

1.3. Letzlich hat der psychische Stress auch einen Einfluß auf das Gerinnungssystem , somit sicher auf die Phase der Operationsvorbereitung und die Einleitung der Narkose (27,103) . Der Ablauf der neuro - vegetativen Regulationsmechanismen bei einer Stress - Reaktion in mehreren Phasen wird als Erklärung für anfängliche Verminderung und spätere Erhöhung von Gerinnungsfaktoren herangezogen (69) . Zum anderen konnte unabhängig von gerinnungsanalytischen Untersuchungen gezeigt werden , daß intraoperativ tiefe Unterschenkelthrombosen auftreten (66 , 73 , 91) , deren Zahl sich durch bestimmte physikalische und medikamentöse Maßnahmen reduzieren läßt (26) .

2. Störungen des Gerinnungssystems bei Bluttransfusionen

während großer Operationen :

Das während der meisten großen Operationen fast ausschließlich verwendete Konservenblut weist schon nach wenigen Tagen tiefgreifende Veränderungen des Gerinnungsmechanismus auf; die Gerinnselaufbauzeit im Thrombelastogramm verlängert sich (81) . Trombozyten sind nach 10 Tagen nicht mehr nachweisbar (39) , die labilen Gerinnungsfaktoren V und VIII sinken schon nach 3 Tagen auf die Hälfte der Norm (94 , 2 , 23) .

Die verminderte Circulation ist bereits 24 Stunden nach der Immobilisierung , die Hyperkoagulämie 48 Stunden nach der Operation im vollem Umfang nachweisbar (100) .

3. Weitere thrombos^efördernde Faktoren in der postoperativen

Phase :

Außerdem sind folgende postoperative Veränderungen festgestellt worden , die mit einer erhöhten Thrombosebereitschaft einhergehen :

3.1. Erhöhung der Viskosität des Plasmas durch Steigerung
der hochmolekularen Anteile der Plasmaproteinkörper
(Alpha - 2 - Globuline) .

3.2. Auftreten von Zellaggregaten in den Venolen als Folge
der gesteigerten Viskosität und der damit verbundenen
Verminderung der Suspensionsstabilität der geformten
Elemente .

3.3. Erhöhung der Adhäsion , Aggregation und Zerfallsneigung
der Thrombozyten (30 , 103) .

3.4. Einschwemmung des ubiquitären Gewebsthromboplastin in
die Blutbahn bei der Durchtrennung von Gewebe (100) .

4. Statistik der postoperativen thromboembolischen Komplikationen:

4.1. : Ohne Antikoagulantien :

Postoperative Thrombosen nach verschiedenen allgemein
chirurgischen Eingriffen werden im Durchschnitt bei
1,3 % aller Patienten ohne Antikoagulantien - Therapie
beobachtet .

Bei autopsischen Untersuchungen beträgt diese Zahl im Durchschnitt 35,6 % . Sicherlich liegen diese Zahlen weit unter der tatsächlichen Frequenz , weil tiefe Thrombosen häufig klinisch stumm verlaufen und nicht erkannt werden .

Postoperative Lungenembolien treten bei 0,62 % der Patienten ohne Antikoagulantien - Therapie auf . Davon verlaufen um etwa die Hälfte (0,29 %) tödlich. Im pathologisch -anatomischen Material werden Lungen - embolien als Todesursache in 1.5 - 4 % aller Sektionen gefunden . (35 , 96 , 101)

4.2.: Unter Cumarin - Therapie :

Die antithrombotische Wirkung von Antikoagulantien ließen sich klinisch durch Untersuchungen aus Tübingen beweisen(19 , 62) . Die Studie basiert auf insgesamt 13 696 Kranken , die in einer Antikoagulantiengruppe und in einer Vergleichsgruppe alternierend nach der klinischen Aufnahmenummer , verteilt wurden .

Aus beiden Gruppen wurden alle Patienten mit Kontraindikationen eliminiert und u.a. die Frequenz tödlicher Lungenembolien einander gegenübergestellt . Sie betrug in der Antikoagulantengruppe 4 Patienten (0,07 %) und in der Kontrollgruppe 24 (0,41 %) . Alle thromboembolischen Komplikationen betrugen in der Antikoagulantengruppe 0,36 % , in der Kontrollgruppe 2,1 % , d.h. insgesamt wurden etwa 6 - mal mehr tödliche Lungenembolien und fast 6 - mal häufiger thromboembolische Komplikationen bei den nicht mit Antikoagulantien prophylaktisch versorgten Patienten beobachtet (43) .

4.3. Unter Heparin - Therapie :

Durch Antikoagulantien - Therapie mit Coumarin - Präparaten wurde die Zahl der Frühthrombosen und - embolien nicht beeinflusst . Der späte Wirkungseintritt der aus schließlich peroral zu verabreichenden Coumarin - Präparate läßt postoperativ einen frühen Thromboseschutz nicht zu , sodaß die Frühkomplikationen nicht aufgefangen

werden können . Diese Frühthrombosen und - embolien
lassen sich aber durch eine postoperative Gabe von
Heparin verhindern .

5. Vergleich der Antikoagulantien - Wirkung in postoperativer

Phase :

Heparin zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus :

1. Die rasche Wirkung subcutanen Heparins unabhängig von der Resorption aus dem Verdauungskanal .
2. Bekannte " Clearing-Wirkung ".
3. Eine synergistische Wirkung mit fibrinolytischem System-(48).
4. Beeinflussung der Heparin- Wirkung durch nur wenige Medikamente (34).
5. Augenblickliche Hemmung der Heparin - Wirkung durch Protaminsulfat .

Dagegen zeigen Cumarin - Präparate :

1. Späteinsetzende Wirkung .
2. Keine " Clearing - Wirkung " .
3. Mögliche Hemmung des fibrinolytischen Systems .
4. Wirkungsbeeinflussung durch zahlreiche Medikamente (89).

Die zuverlässigen gerinnungshemmenden Eigenschaften des Heparins sind eindeutig nachgewiesen(13 ,14, 17, 36, 77, 80, 93).

Eine zunehmende Anzahl von Kliniken praktizieren heute eine , wenn auch nicht generelle , so doch selektive Thromboseprophylaxe , die die entsprechenden physikalischen Maßnahmen ergänzt (24 , 52 , 57 , 75).

Heparin übt nicht nur eine augenblickliche palliative Wirkung aus , sondern hat auch eine außerordentliche progressive kurative Wirksamkeit . Diese doppelte Wirksamkeit macht das Heparin zum Antikoagulantienmittel der Wahl , zu dem einzigen Mittel , bei dem man von einer " Behandlung " sprechen kann . Außerdem ist seine Wirkungsweise die eines natürlichen Antithrombins , wenn man seine Einschaltung zwischen die Thrombin - und Fibrinbildung betrachtet , bei der Heparin die für die Ausbildung des Blutgerinnsels notwendige Zeit beliebig verlängert und dessen Strukturen abschwächt , und das alles , ohne die 3 Stappen der physiologischen Koagulation in ihrem Grundmechanismus zu beeinträchtigen . Diese Besonderheit erklärt , daß Zustände erheblicher Hypokoagulabilität mit Heparin aufrecht erhalten und voll-

kommen toleriert werden können (79) .

6. Applikation von Heparin :

Heparin kann intravenös , intramuskulär oder subcutan verabreicht werden . In dieser Arbeit wird die subcutane Verabreichungsform von Calciumheparinat erörtert . Denn mit der Herstellung subcutan applizierbarer Heparine bieten sich neue Möglichkeiten für eine einfache und wirkungsvolle Thrombose - Prophylaxe in der Chirurgie mit der Bequemlichkeit der Aufrechterhaltung einer ausreichenden permanenten Heparinämie (11 , 26) .

Zum Unterschied zu der Phase der excessiven Gerinnungsverzögerung nach intravenöser Heparin - Injektion , die von einer reaktiven Phase der Hyperkoagulabilität und damit der Thrombosegefahr gefordert wird (Frequenz einer letalen Lungenembolie bei 1,6 % bei 306 operierten Patienten) , konnte diese Frequenz bei kontinuierlicher Gerinnungsverzögerung durch subcutane Applikation von Heparin vom 3. postoperativen Tag an auf 0,6 % (3 von 478 Patienten)

gesenkt werden (26) .

7. Patientenauswahl zur Heparin - Therapie :

Die Antikoagulantien - Prophylaxe sollte postoperativ
folgende Patienten einbeziehen :

- 7.1. Alter über 30 Jahre , insbesondere vorgerücktes Alter ,
- 7.2. Adipositas und Kachexie ,
- 7.3. Varikosis ,
- 7.4. thrombembolische Erkrankungen in der Anamnese ,
- 7.5. länger dauernde Immobilisierung .

Sollte auch diese Patientenzahl für die technische
Bewältigung noch zu groß sein , so müßte eine nicht
zu engherzig ausgerichtete , gezielte Prophylaxe
gewählt werden , wonach Patienten mit Karzinom-
Operationen , Splenektomie , Darmoperationen ,
Hernien - Operationen , Gallenblaseneingriffen ,
Uterusexstirpationen , Scheidenplastiken , Operationen
am Hüft - und im unterem Extremitätenbereich einbezogen
werden sollten .

Auch für urologische Eingriffe gilt die Einsatzmöglichkeit der postoperativen Antikoagulantien - Prophylaxe , allerdings sobald der Urin makroskopisch blutfrei ist (4 3) .

8. Kontraindikationen bei Heparin - Prophylaxe : -----

Die Kontraindikationen lassen sich zu einem großen Teil dahingehend zusammenfassen , daß die auf die Blutgerinnung einwirkenden Medikamente dann kontraindiziert sind , wenn schon durch vorliegende andere Erkrankungen eine Blutung oder Blutungsgefährdung gegeben ist . Als Ausnahme hiervon ist die Behandlung der Verbrauchs - Koagulopathie mit Thrombolytika oder Antikoagulantien zu sehen .

Wesentliche Kontraindikationen sind :

Hämophilie und hämorrhagische Diathesen (Ausnahme ; Verbrauchs - Koagulopathie) , Ulcera im Magen - Darm - Trakt , Lebererkrankungen , Hypertonie (mit diastolischen Blutdruckwerten über 105 mm Hg) , ausgeprägte Niereninsuffizienz , Nephrolithiasis (Blutungen aus dem Harn - Trakt) , Abortus

imminens , blutende Hämorrhoidalknoten . Außerdem - abgesehen von der postoperativen Phase - Malignome des Intestinums , des Thorax , Cerebrums ; Malabsorptions - Syndrom (Steatorrho) , kavernöse Tuberculose , Retinopathie mit Fundusblutungen , bakterielle Endocarditis , ungeklärte chirurgische Blutungen , Trauma (Blutungen) oder chirurgische Eingriffe am Zentral - nervensystem , schwere Schädel - Hirn - Traumen und apoplektische Insulte , das Risiko von Zwischenfällen bei mangelnder Intelligenz des Patienten , Dauerkatheter , Unzuverlässigkeit des Patienten bei chronischem Alkoholismus , Leukosen , Alter über 75 Jahre oder unter 20 Jahre (Ausnahme : besondere Risiken) .

Menstruationsblutungen sind nicht als Kontraindikationen zu betrachten (6 , 43 , 58 , 73) .

9. Nebenwirkungen einer Heparin - Therapie :

Bei etwa rund 10 % Unverträglichkeitserscheinungen bei Heparin - Behandlung werden in 0,3 % der Fälle ein Übergang auf andere Antikoagulantien und bei weiteren 0.3 % ein Absetzen der Medikation erforderlich (92) .

9.1. Nebenwirkungen allgemeiner Art :

Als Nebenwirkung können Kopfschmerzen , Übelkeit , Pruritus , gelegentlich anaphylaktische Reaktionen mit Urtikaria und Temperaturanstieg , die nur in extrem seltenen Fällen schockartigen Charakter annehmen , auftreten . Auch abdominale und kolitische Beschwerden wurden beobachtet , ebenso wie Symptome eines Asthma bronchiale oder Quincke - Ödems . Bei rezidivierenden rheumatoiden Schmerzen in den verschiedensten Lokalisationen muß an lokale Blutungen gedacht werden ; diese erfordern die Absetzung der Heparin - Therapie und die Umstellung auf orale Antikoagulantien .

Schmerzkrisen in bestimmten Gefäßbezirken in der ersten halben Stunde nach der Injektion sind oft im thrombolischen Erkrankungsbereich lokalisiert und können zum Beispiel eine ganze Extremität befallen , einen Unterschenkel , aber auch beide Hände .

Das Schmerzgebiet ist hierbei blaß oder cyanotisch verfärbt , besonders auffällig ist eine dunkelviolette Hautverfärbung . Ein Antikoagulantien - Wechsel ist bei diesen Gefäßkrisen erforderlich . Die Schmerzen verschwindennach einigen Stunden , eventuell benötigt man starke Analgetika , Anwendung von Protamin kürzt die Schmerzdauer ab . Ein Haarausfall im Sinne einer Alopecia diffusa besteht bei etwa 40 % der Patienten nach mehrwöchiger Heparin - Therapie und kann auch über einige Wochen anhalten . Die Haare wachsen praktisch immer wieder nach . Gelegentlich findet man unter der Heparin - Therapie auch eine Thrombozytopenie (1 , 43) . Nach einer länger dauernden Heparin - Therapie , aber erst nach 6 Monaten und noch später ist in Einzelfällen Spontanfrakturen im Sinne einer Osteoporose beschrieben worden (33) . Die Osteoporose bildet sich nach Absetzen des Heparins rasch und weitgehend zurück . Im Hinblick auf die Callusbildung ist eine Verzögerung der knöchernen

Bruchheilung durch Antikoagulantien von Wichtigkeit
(9) . Nach längerer subcutaner Heparinanwendung
kann es zu einer Knotenbildung an den Injektionsstellen
kommen .

9.2. Blutungen bei Heparin - Therapie :

Die Blutungen unter Heparinbehandlung müssen von den
Nebenwirkungen getrennt beobachtet werden , da sie
letzten Endes pathogenetisch mit der therapeutisch
erwünschten Hauptwirkung - Gerinnungshemmung - zusammen-
hängen . Außerdem muß differenziert werden zwischen
Blutungen durch Antikoagulantien und Blutungen , die
unter Antikoagulantien auftreten . Die Blutungen erfolgen
in vielen Fällen nicht aus einem intakten Organbezirk
heraus , sondern aus pathologisch veränderten Gefäßgebieten.
Derartige Hämorrhagien stellen etwa zwei Drittel aller
Antikoagulantien - Blutungen dar (84) . Bei derartigen
Blutungen ist immer primär nach einem pathologisch -
anatomischen Substrat zu fahnden , welches diese Blutung
erklärt .

Die Häufigkeit der hämorrhagischen Komplikationen

(inklusiv kleiner Hämatome am Injektionsort)

divergieren zwischen 0 - 14 % (82) .

Tödliche Blutung bei Langzeitbehandlung mit Antikoagu-

lantien gehört zu den großen Seltenheiten (32 , 56) .

Bei älteren Patienten über 65 Jahre kommt es relativ

häufiger zu Blutungen als bei jüngeren Kranken . Die

häufigsten Blutungen sind die aus dem Magen - Darm - Trakt

und Hämaturien .

Bei zwei Drittel aller Blutungszwischenfälle ist eine

lokale Erkrankung als unmittelbare Ursache zu vermuten :

Nicht bekannte Ulcera , Karzinome , Konkrementen , Diver -

tikel , Blasenpapillome , Hämorrhoiden und andere Krank -

heiten . Hypertoniker , die insgesamt blutungsgefährdeter

sind , stellen auch die überwiegende Anzahl der Blutungen

im ZNS - Bereich , Blutungen in den Bauchraum intra -

und retroperitoneal sowie intramurale und intestinale

Hämatome sind relativ selten , können aber z.B. als akutes

Abdomen im Einzelfall zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen , Ebenfalls als Rarität kann ein Hämoperikard auftreten .

Intracerebrale Blutungen , subdurale Hämatome , subarachnoidale Blutungen und Blutungen in den Rückenmarkskanal sind insgesamt gesehen , extrem selten , können aber deletäre Folgen auslösen (3 , 76 , 86) . Bei allen Blutungen im ZNS ist bei einer schlechten Prognose auch nach neurochirurgischer Intervention in etwa der Hälfte der Fälle mit dem Tod oder zu mindest schwerer Invalidität zu rechnen (55). Demzufolge sollte man schon bei flüchtigen neurologischen Abweichungen sowie anhaltenden oder zunehmenden Kopfschmerzen an eine intrakranielle Komplikation , insbesondere an cerebrale Mikroblutungen denken und die Anti - koagulantien - Behandlung absetzen . Das Risiko wächst mit fortschreitendem Alter und mit ungenügender Patienten - überwachung .

Eine weitere extrem seltene Komplikation unklarer Genese

ist eine isolierte Blutung in die Nebenniere (Nebennierenapoplexie) . Der Tod tritt dann praktisch immer unter den Zeichen eines Nebennierenversagens ein (63) .

Eine normale Menstruation wird nur in seltenen Fällen verstärkt . Das Absetzen der Therapie ist hierbei nicht erforderlich , gewöhnlich genügen Kontraktionsmittel . Bei Frauen im Klimakterium kann eventuell einmal die Stärke der Blutung zum Absetzen der Heparin - Therapie zwingen (97) .

Insgesamt sind die Ursachen von Antikoagulantienblutungen zu suchen : In Nichtbeachtung von Kontraindikationen , fehlerhafter Dosierung , mangelhafte Überwachung der Therapie sowie gleichzeitiger Verordnung von Medikamenten , die den blutgerinnungshemmenden Effekt verstärken ; z.B. Salizylate (Aspirin , Colfarit) , Pyrazolonabkömmlinge (Butazolidin , Tanderil , Irgapyrin) und Clofibrat (53) .

Von einer intramuskulären^a Injektion im Rahmen einer Antikoagulantienbehandlung wegen Gefahr einer Hämatom - bildung ist zu warnen .

10. Therapie von Blutungskomplikationen :

Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin bei Blutungen nach subcutaner Verabreichung kann man durch Substanzen mit stark basischen Eigenschaften unterbrechen . Hierzu werden Protaminchlorid und Protaminsulfat angewandt .

Zur Neutralisierung des Heparins werden eine Ampulle Protamin 1000 intravenös und eine Ampulle Protamin 5000 (Protaminchlorid) oder 5 % - ige Protaminsulfatlösung in entsprechender Menge intramuskulär injiziert . Die intramuskuläre Injektion bezweckt die Inaktivierung des aus dem Heparin - Depot allmählich in die Blutbahn gelangenden Heparins (31 , 86) .

11. Eigenes Patientengut :

Unsere eigenen klinischen Untersuchungen mit dem subcutan injizierbaren Calcium - Heparinat "Calciparin "

zeigt nun , daß bei 3 - maliger täglicher Injektion einer Dosis von 0,05 ml = 1250 I.E. Calciparin / 10 kg Körpergewicht eine konstante Hypokoagulabilität eintritt , die eine Thrombose und Embolie verhindern kann , ohne daß eine gefährliche Blutungsbereitschaft entsteht . Diese Untersuchungen wurden ab 3. postoperativen Tag für 3 - 4 Tage durchgeführt . Sowohl die wiederholte Bestimmung der Thrombinzeit als auch die Kontrolle der Gesamtgerinnung mit dem Thrombelastogramm lassen deutlich die verminderte Gerinnbarkeit , aber auch die nicht aufgehobene Gesamtgerinnung erkennen . Dementsprechend sahen wir in dieser Patientengruppe (Gruppe I) klinisch keine Thrombosen oder Embolien und nur unwesentliche Komplikationen der Heparin - Therapie , wie lokale Hämatome an der Einstichstelle nach Injektion des Medikamentes , an den Venenpunktionsstellen nach Blutentnahme oder im Operationsgebiet . Ernstere Komplikationen , die zum Absetzen der Heparin - Therapie hätten Anlass geben

können , traten nicht auf .

Die von uns weiterhin untersuchte höhere Dosierung :

2 - mal tägliche Injektion von 0,1 ml = 2500 I.E.

Heparin / 10 kg Körpergewicht läßt bei den Thrombin-

zeitwerten einen deutlichen Wechsel zwischen völliger

Unverinnbarkeit des Blutes und einer Überschiessen der

Blutgerinnung erkennen . Diese Meßwerte erinnern an die

Beeinflussung der Gerinnung durch wiederholte intravenöse

Injektionen . Sie zeigen weiterhin , daß ein voll wirksamer

Gerinnungsschutz für eine Verhinderung von Thrombose

und Embolie nicht gewährleistet ist ; daß aber eine Blut-

ungsbereitschaft besteht , welche wir in der direkten

postoperativen Phase nicht akzeptieren können. So beobach-

teten wir bei der klinischen Untersuchung der Patienten

dieser Untersuchungsgruppe (Gruppe II) mehrere , zum

Teil auch ernstere Komplikationen , wie Nachblutungen

u.a. , wie sie auch von anderen Untersuchern bei chirurgischen

Patienten mitgeteilt wurden (25) .

Soweit bis zum 8. - 10. postoperativen Tag keine thrombo-phlebitische Erscheinungen aufgetreten sind und der Patient nicht mehr bettlägerig ist , kann die prophylaktische Überwachung beendet werden .

Reicht die Festliegezeit der Patienten über 2 Wochen hinaus , kann die Heparin - Therapie unter genauer Kontrolle über Wochen fortgesetzt werden . Dauert die Phase der Thrombosegefahr über Monate , so sollt die Heparin - behandlung in Therapie mit Cumarin - Präparaten übergeführt werden .

3. Zusammenfassung :

Die postoperativen thrombembolischen Erkrankungen haben neben den individuellen , von Patienten ausgehenden Faktoren , vor allem ihre Ursache in der Markose und der Einschwemmung von Gewebsthrombo-
plastin in die Blutbahn während der operativen Manipulationen , und der Immobilisierung der Patienten .

1971 führten wir in der Allgemeinchirurgischen Abteilung der Städtischen Paracelsus - Klinik in 437 Marl bei insgesamt 100 Patienten eine postoperative Thrombose - Prophylaxe mit subcutan injizierten Heparin " Calciparin " durch . Unser Patientengut stellte sich aus 66 Frauen und 34 Männern im Alter zwischen 22 und 69 Jahren zusammen . Die Patienten wurden in 2 Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung eingeteilt. Mit der Thrombose - Prophylaxe wurde in überwiegender

Zahl am 3. postoperativen Tag begonnen und die Untersuchungen dauerten durchschnittlich 4 Tage .

Der ersten Gruppe , 53 Patienten , wurde als Dosierung 3 x täglich 0,05 ml = 1250 I.E. Heparin/ 10 kg. Körpergewicht 8 - stündlich injiziert .

Bei der zweiten Gruppe , 47 Patienten , betrug die Dosierung 0,1 ml = 2500 I.E. Heparin / 10 kg Körpergewicht , die 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden subcutan in die ^aBuchhaut injiziert wurde .

Die Gesamtgerinnung wurde täglich 1 x mit Thrombelastogramm kontrolliert . Gleichzeitig wurde täglich bei der ersten Gruppe 3 x und bei der zweiten Gruppe 2 x die Thrombinzeit bestimmt .

Ernstere Komplikationen , die zum Absetzen der Heparin - Therapie hätten Anlass geben können, traten bei den Patienten der ersten Gruppe nicht auf .

Bei den Patienten der zweiten Gruppe beobachteten wir folgende Komplikationen : 2 mal stärkere Blutung aus der Operationswunde , 2 mal große Hämatome im Bereich der Operationswunde , 2 mal gynäkologische Blutungen, 3 mal Hämatome an der Einstichstelle am Bauch und 2 mal große Hämatome an der Venenpunktionsstelle am Ellenbogen .

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse ist die subcutane Heparin - Therapie mit Calciparin in einer Dosierung von 3 mal täglich 0,05 ml = 1250 I.E. Heparin / 10 kg Körpergewicht , eine Möglichkeit , um die in der intra - und direkten postoperativen Phase auftretende Hyperkoagulabilität zu vermeiden und somit die Gefahr einer Frühthrombose und - embolie zu senken , ohne daß für den Patienten eine gefährliche Blutungsbereitschaft auftritt .

Zur Thrombose - Prophylaxe kann - wie heute üblich - bereits praeoperativ die erste Injektion gegeben werden .

Mit der Prophylaxe kann aber auch ~~von~~ Abend des Operations -
tages b.z.w. an den nächsten Tagen bis zum 3. postoperativen
Tag begonnen werden . Die Heparinbehandlung dauert solange
bis der Patient wieder voll mobilisiert ist . In dieser
Zeit soll zunächst alle 2 - 3 Tage und später einmal
wöchentlich ein Gerinnungstest jeweils 5 - 7 Stunden nach
einer Calciparin - Injektion durchgeführt werden . Eine
höhere Einzeldosis mit zeitlich größeren Injektionsinter -
vallen (2 mal täglich 0,1ml = 2500 I.E. Heparin / 70 kg
Körpergewicht) kann dagegen keinen wirksamen Gerinnungs -
schutz für den Patienten gewährleisten und läßt deutlich
mehr und stärkere Komplikationen , z.B. in Form einer
Nachblutung , erkennen .

F. Literaturverzeichnis

- Adam, W.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Thieme, Stuttgart 1960.
- Amundsen, M., J. Spittel, J. Thompson, C. Owren: Hypercoagulability associated with malignant disease and with the post-operative state. *Ann. Intern. Med.* 58:608(1963).
- Angsturm, H., E. Frick: Nil nocere! Neurologische Komplikationen der Antikoagulantientherapie. *Münch. med. Wsch.* 109 (1967) 1103-1109.
- Astrup, P.: On the determination of heparin in blood plasma and urine. *Acta pharm. tox.* 3:165(1947).
- Barker, N. W., E. H. Cramer, M. Hurn, J. H. Waugh: The use of dicumarol in prevention of postoperative thrombosis and embolism with special reference to dosage at safe administration. *Surgery* 17(1945) 207.
- Baumgartner, G., H. Fehr: Thrombembolieprophylaxe in der Chirurgie mit niedrig dosiertem Heparin subkutan. *Schweiz. Rundschau Med.* 63(1974) 640-645.
- Bergström, St.: Investigation on the effect of dicumarol and early ambulation in the prevention of postoperative thrombembolism in a surgical material strongly disposed to thrombosis. *Acta. chir. scand. Suppl.* 1(1950) 50.
- Best, C. H., L. B. Jaques: Heparin in blood clotting and thrombosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 49(1948) 501.
- Blum, E.: Beeinflussung der Kallusbildung durch Antikoagulantien bei Frakturen mit Thrombembolischen Komplikationen. *Bruns. Beitr. Klin. Chir.* 208(1964) 364-395.
- Brinkhous, K. M., H. B. Smith, E. D. Warner, W. H. Seegers: The inhibition of blood clotting. An unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Amer. J. Physiol.* 125(1939) 683.
- Bryon, P. A., J. P. Thouverez, J. C. Evreux, J. Delaye, J. P. Delahaye, A. Gonin: L'heparinothérapie par voie sous-cutanée en cardiologie. *Cah. Med. Lyonnais* 44 (1968) 2521.
- Burstein, M., A. Guinan: Heparine et consommation de l'anti-thrombine. *Arch. int. pharmacodyn.* 104(1956) 435.
- Colson, J. A., M. Geon, L. Sédries, A.: L'heparine de calcium par voie trans-cutanée dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses. *Gaz. Med. France* 74 (1967) 669-674.

- 14 Cornu, C.: Ménage, C., Bertrand, H. Seruelle, M.: Utilisation pré et postopératoire d'un heparinate de calcium par voie sous-cutanée en chirurgie cardio-vasculaire. *Inf. Therap.* 5(1967) 6-13.
- 15 Crafoord, C.: Heparin as a prophylactic against postoperative thrombosis. *Acta. Med. Scand.* 107 (1941) 116
- 16 Crafoord, C., J. E. Jorpes: Heparin as a prophylactic against thrombosis. *J. Amer. med. Ass.* 116(1941) 2831.
- 17 Demange, J.; Renais, J., Scebat, L. Lenegre, J.: Traitement anticoagulant prolonge par injections sous-cutanées d'heparinate de calcium. *Presse Med.* 75(1967) 1499-150
- 18 Detrie, Ph., Cl. Frileux, C. Dreux, E. G. Vairel, L. Leger: Calcium heparin. *Presse Med.* 78(1962) 627.
- 19 Dick, W., P. Matis, W. Mayer: Ergebnisse der alternierenden Antikoagulantienprophylaxe. *Chirurg* 10(1961) 443-446.
- 20 Dintenfuss, L.: Rheologie approach to thrombosis and arteriosclerosis. *Angiology* 15(1964) 333.
- 21 Dohmen, M., S. Popov, H. Egliß Schock und Verbrauchskoagulopathie. *Med. Mitt. (Melsungen)* 44 (1970) 299.
- 22 Duncan, P. T., V. Gutewich, R. K. Stuart: Epinephrine potentiation of platelet aggregation: Its effect on death from experimental pulmonary embolism. *J. Lab. clin. Med.* 71(1968) 955.
- 23 Egeberg, O.: Changes in the coagulation system following major surgical operations. *Acta. med. Scand.* 171(1962) 679.
- 24 Encke, A.; Langenbecks *Arch. klin. Chir.* 332(1972) 767.
- 25 Erichsen, J.: Thromboseprophylaxe mit Calciparin. *Med. Welt* 23 N. F. (1972) 1361.
- 26 Erichsen, J.: Methoden und Ergebnisse der Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie. *Med. Welt* 24 N. F. (1973) 1325-1327.
- 27 Frick, U., G. Klein: *Zbl. Chir.* 96(1971) 297.
- 28 Frimann-Dahl, J.: Postoperative Röntgenuntersuchungen. *Acta chir. Scand.* 76, Suppl. 36(1935).
- 29 Gastpar, H.: Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des Heparin. Schattauer, Stuttgart 1965.
- 30 Gelin, L. E.: Hämostaseologische Veränderungen bei Trauma. *Bibl. haemat. Vol.* 16 (Karger, Basel 1963) 67.
- 31 Godal, H. C.: A comparison to heparin neutralizing agents protamine and polybrene. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 12 (1960) 446-457.
- 32 Goossens, N.: Diskussionsbemerkung. In: Thrombose und Embolie hrsg. von R. Marx, H. A. Thies; Schattauer, Stuttgart 1970 b, 219.
- 33 Griffith, G., G. Nichols, J. D. Asher, B. Flanagan: Heparin-osteoporosis. *J. Amer. med. Ass.* 195(1965) 91-94.
- 34 Griffith, G., A. Silverglade: Symposium on heparin. *Amer. J. cardiol.* 14(1964) Nr. 1.

- Gross, R.: Thrombembolische Erkrankungen der Lunge.
In: Die thrombembolischen Erkrankungen, hrsg. von
T. Haegeli, P. Mathis, R. Gross, H. Runge, H. W. Sachs;
Schattauer, Stuttgart 1960.
- Haller, A. J.: Deep thrombophlebitis (Philadelphia-London 1967)
S. 75.
- Halse, Th.: Heparin und Heparinoide. S. Hirzel, Zürich 1950.
- Hartert, Hellmut: Zur thrombelastographischen Kontrolle der
Thrombembolieprophylaxe und -therapie. Zsch. f. klin.
Med. 153 (1955) 423-437.
- Heim, W., P. Dahr: Einrichtung und Arbeitsweise einer Blutbank
Thieme, Stuttgart 1954.
- Heller, W., J. Durst, A. Pannike: Gerinnungsuntersuchungen nach
Traumen und Osteosynthesen. Hefte Unfallheilkunde
107 (1971) 141.
- Hellinger, J.: Z. Orthop. 109 (1971) 487.
- Hiller, E., P. Ostendorf: Heparin in Klinik und Praxis. Anästh.
Prax. 12 (1976) 105-109.
- Jaenecke, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie
2. Auflage, (Thieme Stuttgart 1976).
- Jaques, L. B.: Heparinase. J. Biol. Chem. 133 (1940) 445.
- Jorpes, J. E.: Heparin in the treatment of thrombosis. 2nd. Ed.
Oxford university press, London 1946, 27.
- Kakkar, K. K., E. S. Field, A. N. Nicolaides: Low dosis of heparin
in prevention of deep vein thrombosis. Lancet II
(1971) 669.
- Kakkar, K. K., J. Spindler, P. T. Flute: Efficacy of low dosis of
heparin in prevention of deep vein thrombosis after
major surgery. Lancet II (1972) 101.
- Kaulla, K. N.: Chemistry of thrombolysis: Human Fibrinolytic
Enzymes. (springfield/III. 1963) 159.
- Kaulla, K. N., v. Kaulla, E.: Subkutanes Heparin zur Bekämpfung
der Hyperkoagulabilität. Dtsch. Med. Wsch. 94:19, 985-
989 (1969).
- Kaulla, K. N., W. Henkel: Heparinadsorption durch Erythrozyten.
Schweiz. med. Wsch. 82 (1952) 1128.
- Klein, P. D., W. H. Seegers: The nature of plasma antithrombin activity
Blood 5 (1950) 742.
- Koslowski, L., K. Lüders: Münch. Med. Wschr. 113 (1971) 189.
- Krzywanek, H. J.: Die gerinnungshemmende Therapie heute.
Dtsch. Arztebl. 3 (1972) 119.
- Leissner, S. H.: The use of heparin in obstetric practice as
a means of preventing thrombosis. Acta med. Scand.
107 (1941) 127.
- Levy, A., D. Stula: Neurochirurgische Aspekte bei Antikoagulantien-
blutungen im Zentralnervensystem. Dtsch. med. Wschr.
96 (1971) 1043-1048.
- Loeliger, E. A.: Der holländische Thrombosedienst, eine Lösung des
Problems der Durchführung der exakt kontrollierten
Cumarinbehandlung in der Praxis. Wien. klin. Wschr.
73 (1961) 917-922.
- Lorenz, D., H. Rupp: Med. Welt 18 (1967) 1441.
- Lüders, K., P. Konold, Otten, L. Koslowski: Postoperative Thromb-
embolieprophylaxe. Der Chirurg 12 (1973) 563-569.

- 59 Mac Kay, D.G., K. Franciosi, J. Zeller: Pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation. Amer. J. cardiol. 20 (1967) 374.
- 60 Mac Lean, J.: The thromboplastic action of cephalin. Amer. J. physiol. 41 (1916) 250.
- 61 Marbet, H., A. Winterstein: Probleme der Blutgerinnung: 3. über die Ausscheidung des Heparins im Urin. Helv. physiol. Acta 9 (1951) 24.
- 62 Mayer, W.: Thrombembolie. Prophylaxe in der Chirurgie. Schattauer, Stuttgart 1967.
- 63 Merz, W.R., A. Aufdermauer: Nebennierenapoplexie bei Heparinverabreichung. Schweiz. med. Wschr. 82 (1952) 590-593.
- 64 Morger, R.: Zum Problem der Thrombembolieprophylaxe. Praxis 47 (1958) 549.
- 65 Naegeli, Th.; P. Katis: Die thrombembolische Krankheit. Ergebn. Chir. 38 (1953) 1.
- 66 Negus, D., D.J. Pinto, W.W. Slack: Lancet I (1971) 1202.
- 67 Nicolaides, A.A., S. Desai, J.N. Douglas: Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. Lancet 1972/2 890-893.
- 68 Nicolas, F.: Le traitement anticoagulant preventif en chirurgie. Indications-Techniques. Anaesth. Anal. Rean 24 (1967) 497.
- 69 Perlick, E.; Gerinnungsfaktoren und neurovegetatives System. Z. ges. inn. Med. und Grenzgeb. 9 (1954) 181, 9 (1954) 400, 10 (1955) 480, 10 (1955) 763.
- 70 Perlick, E.: Antikoagulantien VEB. Georg-Thieme, Leipzig 1964.
- 71 Popov, S., H. Egli, M. Dohmen: Therapie und Prophylaxe der disseminierten intravaskulären Gerinnung. Med. Welt 20 N.F. (1969) 2458.
- 72 Popov, S., E. Raschke: Prä- und Postoperative Anwendung von Antikoagulantien bei arteriellen Verschlusskrankheiten. Med. Welt 23 N.F. (1972) 610.
- 73 Popov-Cenic, S., C. Käufer, E. Raschke: Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1126.
- 74 Popov-Cenic, S., H. Egli: Die Therapie von Gerinnungsstörungen bei Leberzirrhose. Therapiewoche 22 (1972).
- 75 Popov-Cenic, S., C. Käufer, E. Raschke: Richtlinien zur Thromboseprophylaxe in der Chirurgie. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1126-1128.
- 76 Poser, S., G. Ritter: Der Antikoagulantien-Zwischenfall in der Neurologie. Fortschr. Med. 92 (1974) 1146-1150.
- 77 Raby, C.: Détermination approximative de l'héparinémie par l'épreuve du temps de thrombine à concentration variable. Ann. Anesth. Franç. 5 (1964) Sondernummer.
- 78 Raby, C.: Paramètres responsables des variations individuelles de la sensibilité vis-à-vis de l'héparine. Arch. méditer. Méd. 3 (1967) 133-166.
- 79 Raby, C.: Principes du traitement des hypercoagulabilités par une thérapeutique anticoagulante tarionnelle. Presse méd. 77 (1969) 1.

- 80 Raynaud, R., M. Brochier, B. Chatelain: L'héparinothérapie par voie sous-cutanée. Sem. Hôp. Paris 24 (1967) 1628-1629.
- 81 Reinhardt, F., G. Wiedermann: die Alterung der Blutkonserve im Thrombelastogramm. Wien. Z. inn. Med. 38 (1957) 311.
- 82 Rem, J., F. Duckert, R. Fridrich, U. P. Gruber: Subcutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in der allgemeinen Chirurgie und Urologie. Schweiz. med. Wschr. 105 (1975) 827-835.
- 83 Richard, P. A., J. H. Soutoul, Ch. Berger, B. Chatelain, J. M. Delafond: L'héparinothérapie sous-cutanée dans la prévention et le traitement des troubles de la coagulation pendant la grossesse (à propos de 3 observations). Bull. Soc. Gynéc. Obstét. 2 (1968) 20.
- 84 Roos, J.: Organisation und Erfahrungen des holländischen thrombosedienstes. Z. ges. inn. Med. 21 (1966) 212-215.
- 85 Sartori, C. H.: Die Blutgerinnung bei der venösen Stase. Münch. med. Wschr. 100 (1958) 481.
- 86 Sessner, H. H., W. Brockhaus, G. Kunzmann: Erfahrungen mit Calciparin, einem neuen subcutan injizierbaren Heparinpräparat. Med. Welt (Stuttg.) 22 N. F. (1971) 187-191.
- 87 Sessner, H. H., L. Rocka, E. Christmann: Klin. Wschr. 38 (1960) 1056.
- 88 Sevit, S., M. G. Gallagher: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. Lancet II (1959) 181-189.
- 89 Sharnoff, J. G. M. Rosenberg: Effects of age and immobilization on the incidence of postoperative thromboembolism. Lancet I (1964) 845.
- 90 Sharnoff, J. G.: Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism. Surgery 123 (1966) 303.
- 91 Sharnoff, J. G., G. de Blasio: Lancet II (1970) 1006.
- ~~Stamm, H.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika, hrsg. v. Zukschwerdt, Thies, Schattauer, Stuttgart 1965.~~
- 92 Stamm, H.: Nebenwirkungen der Heparine. In: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika, hrsg. v. Zukschwerdt, Thies, Schattauer, Stuttgart 1965.
- 93 Stoll, B.: Heparin-Therapie heute. Pharmazeut. Zeitung 26 (1975) 938-943.
- 94 Soulier, E. P., M. J. Larrieu, O. Prou-Wartelle: Modification des facteurs de coagulation dans le plasma et le sang conservé. Sem. hôp. 3 (1954) 117.
- 95 Thies, H. A., W. Oppelt: Zur Strömungsgeschwindigkeit des Blutes vor und nach Operationen. Chirurg. 32 (1961) 135.
- 96 Thies, H. A.: Prophylaxe der postoperativen Lungenembolie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 325 (1969) 1213-1215.
- 97 Uhlmann, G.: Blutungen in der Gynäkologie nach Anwendung von Antikoagulantien. In: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika, hrsg. v. Zukschwerdt, H. A. Thies, Schattauer, Stuttgart 1965.

- 98 Vigran, M.I.: Clinical Anticoagulant Therapy (Philadelphia (1965) S.72.
- 99 Vinazzer, H.: Der Einfluß des Heparins auf die Koagulierbarkeit des Fibrinogens. Acta. med. Scand. 142 (1952) 468.
- 100 Vinazzer, H.: Die postoperative Thrombosebereitschaft. Schattauer, Stuttgart 1969.
- 101 Werthemann, A., G. Rutishauser: Zur pathologischen Anatomie der Thrombose. In: Thrombose und Embolie, hrsg. von T. Koller, W. Merz; Schwabe, Basel 1955.
- 102 Wetterdal, P.: The use of heparin as a prophylactic against thrombosis following gynecologic operations. Acta med. Scand. 107 (1941) 123.
- 103 Wille, P.: Der Einfluß von Operation und Narkose auf den Gerinnungsablauf. Folia haemat. 3 (1959) 33.
- 104 Wülfing, D., H. Egli, H. Kalinke: Untersuchungen über Blutgerinnungsstörungen nach Thoraxoperationen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 323 (1968) 32.
- 105 Zilliacus, H., O. Widholm, E. Vartiainen: Trombemboliprofylax med heparin vid gynecologiska operationer. Nord. Med. 77 (1967) 540.
- 106 Zühlke, V., E. Quellhorst, E. Hierholzer, G. Mietsch: Disseminierte intravasculäre Gerinnung nach allogener Nierentransplantation. Diagnostische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen. Klin. Wschr. 50 (1972) 370.

Lebenslauf !

Am 7. Februar 1939 wurde ich Fereydun Zahedi, in Ardebil / IRAN als Sohn von Leutnant der Armee Tachi Zahedi und dessen Ehefrau Turan geb. Alai geboren . Von 1945 - 1957 besuchte ich die Volks- und Oberschule in meinem Heimatland , wo ich mein Abitur im Mai 1957 im Darolfonum - Gymnasium zu Teheran absolvierte .

Im März 1958 kam ich in die Bundesrepublik Deutschland und studierte seit dem Sommersemester 1958 an der Medizinischen Fakultät der Johannes - Gutenberg Universität Mainz. Dort legte ich auch im November 1966 mein medizinisches Staatsexamen ab . Danach war ich 2 Jahre als Medizinalassistent an den Universitätskliniken zu Mainz und ab März 1969 bis September 1970 als Assistenzarzt an der Chirurgische und Unfallklinik Dr. Frere' in Wiesbaden tätig . Vom September 1970 bis Juli 1974 war ich an der Allgemein Chirurgischen Abteilung der Städtischen Paracelsusklinik zu 437 Marl beschäftigt .

Seit Juli 1974 bin ich als Assistenzarzt an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Duisburg - Buchholz tätig . Im Feb. 1976 erlangte ich die Facharztanerkennung für Chirurgie und Unfallchirurgie. Nun werde ich im Juni 1977 mit meiner Familie nach Iran zurückkehren , um dort meinen Beruf in der Stät Schiraz nachzugehen .

Fereydun Zahedi

Meine Anschrift in Bundesrepublik Deutschland :

41 Duisburg 28 . Großenbaumer Allee 270 A

Meine Heimatanschrift : Teheran / Iran. Jomrohostr. 2

Meine akademischen Lehrer waren

in Mainz die Herren Professoren und Dozenten :

Abel, Brandt, Dredt, Horneff, Busanny, Dabelow, Diethelm,
Gillisson, Hampel, Hattemer, Heinemann, Heischkel-Artelt,
Herzau, Höhn, Kern, Klages, Klein, Knick, Köttgen, Komant,
Korting, Kranz, Kümmerle, Kuschinsky, Lang, Leicher,
Maronitis, Matzker, Mislin, Muscholl, Olfel, Overzier,
Ruckes, Schölmerich, Schriever, Siebert, Stark, Straßmann,
Thomsen, Voit, Wagner, Watzka.



